

Liều thường dùng trên trẻ em < 40 kg:

Đường uống: Trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 12 tuần tuổi: 30 mg amoxicilin/kg/ngày, chia làm 2 lần (nên dùng hỗn dịch chứa 125 mg amoxicilin/5 ml); trẻ em trên 12 tuần tuổi: 20 mg amoxicilin/kg/ngày, chia làm 2 lần (dạng hỗn dịch chứa 125 mg amoxicilin/5 ml) hoặc 25 mg amoxicilin/kg/ngày, chia làm 2 lần (dạng hỗn dịch chứa 200 mg hoặc 400 mg amoxicilin/5 ml); đối với viêm xoang, nhiễm khuẩn hô hấp dưới và các nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em trên 12 tuần tuổi: 40 mg amoxicilin/kg/ngày, chia làm 2 lần (dạng hỗn dịch chứa 125 mg hoặc 250 mg amoxicilin/5 ml) hoặc 45 mg amoxicilin/kg/ngày, chia làm 2 lần (dạng hỗn dịch chứa 200 mg hoặc 400 mg amoxicilin/5 ml).

Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch: Trẻ dưới 3 tháng tuổi hoặc cân nặng dưới 4 kg: 25 mg/5 mg/kg cách 12 giờ một lần; trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên: 25 mg/5 mg/kg, cách 8 giờ một lần; trẻ em 3 tháng - 17 tuổi: liều tương đương 30 mg/kg mỗi 8 giờ (tối đa 1 000 mg/200 mg mỗi 8 giờ).

Dự phòng phẫu thuật: Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch liều 1 000 mg/200 mg trong vòng 30 phút trước khi phẫu thuật; dùng thêm 2 - 3 liều tương tự mỗi 8 giờ đối với các phẫu thuật có nguy cơ cao.

Hiệu chỉnh liều trên người lớn suy giảm chức năng thận:

Độ thanh thải creatinin	Đường uống	Đường tiêm
> 30 ml/phút	Không cần hiệu chỉnh liều.	Không cần hiệu chỉnh liều.
10 - 30 ml/phút	250 mg/125 mg đến 500 mg/125 mg mỗi 12 giờ.	Liều ban đầu 1 000 mg/200 mg, sau đó 500 mg/100 mg mỗi 12 giờ.
< 10 ml/phút	250 mg/125 mg đến 500 mg/125 mg mỗi 24 giờ.	Liều ban đầu 1 000 mg/200 mg, sau đó 500 mg/100 mg mỗi 24 giờ mg/ngày.
Thăm tách máu	250 mg/125 mg đến 500 mg/125 mg mỗi 24 giờ, bổ sung thêm một liều trong và sau thăm tách.	Liều ban đầu 1 000 mg/200 mg, sau đó 500 mg/100 mg mỗi 24 giờ, bổ sung 500 mg/100 mg sau thăm tách.

Hiệu chỉnh liều trên trẻ em suy giảm chức năng thận:

Độ thanh thải creatinin	Đường uống	Đường tiêm
> 30 ml/phút	Không cần hiệu chỉnh liều.	Không cần hiệu chỉnh liều.
10 - 30 ml/phút	15 mg/3,75 mg/kg mỗi 12 giờ (tối đa 500 mg/125 mg mỗi 12 giờ).	25 mg/5 mg/kg mỗi 12 giờ.
< 10 ml/phút	15 mg/3,75 mg/kg mỗi 24 giờ (tối đa 500 mg/125 mg mỗi 24 giờ).	25 mg/5 mg/kg mỗi 24 giờ.
Thăm tách máu	15 mg/3,75 mg/kg mỗi 24 giờ, bổ sung thêm liều 15 mg/3,75 mg/kg trước và sau khi thăm tách.	25 mg/5 mg/kg mỗi 24 giờ, bổ sung thêm một liều 12,5 mg/2,5 mg/kg sau khi thăm tách.

Tương tác thuốc

Alopurinol: Tăng nguy cơ phát ban.

Thuốc chống đông máu nhóm coumarin: Có thể thay đổi INR, mặc dù tương tác này chưa được chứng minh trong các nghiên cứu.

Methotrexat: Amoxicilin có thể làm giảm độ thanh thải thận, dẫn

đến tăng nồng độ và tăng độc tính của methotrexat (độc tính trên tiêu hóa và huyết học). Nên tránh sử dụng đồng thời hai thuốc này. Nếu bắt buộc phải dùng đồng thời, cần nhắc giảm liều, giám sát nồng độ trong máu và độc tính của methotrexat.

Mycophenolat mofetil: Nồng độ đáy của chất chuyển hóa có hoạt tính của mycophenolat (acid mycophenolic) có thể giảm khoảng 50% khi dùng đồng thời với amoxicilin/kali clavulanat. Mặc dù thay đổi nồng độ đáy không phản ánh chính xác sự thay đổi mức độ phơi nhiễm acid mycophenolic, cần giám sát thận trọng khi bắt đầu hoặc ngừng sử dụng đồng thời hai thuốc này.

Probenecid: Giảm bài tiết amoxicilin tại ống thận, dẫn đến tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và kéo dài nửa đời thải trừ của amoxicilin.

Tetracyclin: Các kháng sinh nhóm tetracyclin có thể làm giảm tác dụng diệt khuẩn của penicilin khi dùng đồng thời. Tránh sử dụng phối hợp.

Thuốc tránh thai đường uống: Sử dụng đồng thời amoxicilin với các thuốc tránh thai đường uống chứa estrogen có thể làm giảm hiệu quả tránh thai. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của tương tác chưa được thiết lập.

Tương kỵ

Không trộn chung dung dịch tiêm amoxicilin/kali clavulanat với bất kỳ thuốc nào trong cùng một bơm tiêm.

Không được trộn amoxicilin/kali clavulanat với các chế phẩm máu, dịch truyền protein hoặc nhũ dịch lipid truyền tĩnh mạch. Nếu thuốc được kê cùng aminoglycosid, không được trộn lẫn hai kháng sinh vào cùng xy lanh, cùng chai dịch truyền hoặc cùng bộ dây truyền do hoạt tính của aminoglycosid có thể giảm.

Không được trộn amoxicilin/kali clavulanat với glucose, dextran hoặc bicarbonat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau bụng, nôn và tiêu chảy. Một số ít người bệnh bị phát ban, tăng kích động hoặc ngủ lơ mơ.

Xử trí: Cần ngừng thuốc ngay. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ nếu cần. Nếu quá liều xảy ra sớm và không có chống chỉ định, có thể gây nôn hoặc rửa dạ dày. Quá liều dưới 250 mg/kg không gây triệu chứng đáng kể và không cần rửa dạ dày. Viêm thận kẽ dẫn đến suy thận thiếu niệu đã xảy ra ở một số ít người bệnh dùng quá liều amoxicilin. Đái ra tinh thể trong một số trường hợp dẫn đến suy thận đã được báo cáo sau quá liều amoxicilin ở người lớn và trẻ em. Cần cung cấp đủ nước và điện giải cho cơ thể để duy trì bài niệu và giảm nguy cơ tinh thể niệu.

Tổn thương thận thường phục hồi sau khi ngừng thuốc. Tăng huyết áp có thể xảy ra ngay ở người có chức năng thận tổn thương do giảm đào thải cả amoxicilin và acid clavulanic. Có thể dùng phương pháp thẩm phân máu để loại bỏ cả amoxicilin và acid clavulanic ra khỏi tuần hoàn.

Cập nhật lần cuối: 2016.

AMPHOTERICIN B

Tên chung quốc tế: Amphotericin B.

Mã ATC: A01AB04, A07AA07, G01AA03, J02AA01.

Loại thuốc: Kháng sinh chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm:

Amphotericin B thông thường (phức hợp amphotericin B và natri deoxycholat): Bột để pha tiêm: 50 mg amphotericin B (50 000 đơn vị)/lọ.

Phức hợp amphotericin B cholesteryl sulfat (amphotericin B dạng keo; phức hợp tỷ lệ phân tử 1:1 của amphotericin B và cholesteryl sulfat): Bột để pha tiêm: 50 mg amphotericin B/lọ, 100 mg amphotericin B/lọ.

Phức hợp amphotericin B lipid (phức hợp tỷ lệ phân tử 1 : 1 của amphotericin B và chất dẫn phospholipid tạo thành bởi L-alpha-dimyristoylphosphatidylcholin và L-alpha-dimyristoylphosphatidylglycerol tỷ lệ 7 : 3): Hỗn dịch 5 mg amphotericin B/ml, lọ 20 ml. Amphotericin B dạng liposom: Bột để pha tiêm 50 mg/lọ.

Dược lực học

Amphotericin B là một kháng sinh chống nấm nhờ gắn vào sterol (chủ yếu là ergosterol) ở màng tế bào nấm làm biến đổi tính thấm của màng. Amphotericin B cũng gắn vào sterol bào chất của người (chủ yếu cholesterol) nên giải thích được một phần độc tính của thuốc đối với người. Thuốc không hòa tan trong nước nhưng được bào chế dưới dạng tiêm truyền tĩnh mạch bằng cách tạo phức hợp với muối mật deoxycholat, hoặc phức hợp với lipid để giảm độc tính.

Amphotericin B có tác dụng kìm một số nấm như: *Absidia* spp., *Aspergillus* spp., *Basidiobolus* spp., *Blastomyces dermatitis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Rhizopus* spp., *Rhodotorula* spp. và *Sporothrix schenckii*. Mức độ nhạy cảm của nấm với amphotericin B liên quan đến nồng độ ergosterol có trong màng bào tương của nấm. *In vitro*, nồng độ trong khoảng từ 0,03 - 1 microgam/ml có thể ức chế đa số các loài nấm này. *In vivo*, với liều dùng trong lâm sàng, thuốc chỉ kìm nấm. Thuốc có thể có tác dụng diệt nấm khi có nồng độ cao trong huyết thanh hoặc đối với một số chủng rất nhạy cảm với amphotericin B.

Amphotericin B có tác dụng *in vivo* và *in vitro* trên một số chủng động vật nguyên sinh như *Leishmania braziliensis*, *L. mexicana*, *L. donovani*, *L. tropica*. Thuốc còn có tác dụng *in vitro* trên các chủng *Naegleria* spp., đặc biệt là *N. fowleri*. Amphotericin B ít tác dụng *in vitro* trên *Acanthamoeba castellanii* và *A. polyphaga*.

Thuốc không có tác dụng với vi khuẩn và virus.

Kháng thuốc: Một số chủng kháng amphotericin B của vài loại nấm (bao gồm *Candida*) đã được phân lập ở bệnh nhân dùng amphotericin B dạng thông thường kéo dài; kháng thuốc nguyên phát có xảy ra ở một số chủng *C. lusitaniae* và *C. guilliermondii*. Một số chủng *C. albicans* kháng fluconazol có kháng chéo với amphotericin B cũng đã được phân lập ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, bao gồm bệnh nhân bị bệnh bạch cầu và bệnh nhân nhiễm HIV. Mặc dù ý nghĩa trên lâm sàng còn chưa rõ ràng, một số chủng *Cryptococcus neoformans* kháng fluconazol cũng kháng với amphotericin B. Chủng nấm kháng với amphotericin B dạng thông thường cũng có thể kháng với amphotericin B phức hợp cholesteryl sulfat, amphotericin B phức hợp lipid và amphotericin B dạng liposom.

Dược động học

Dược động học của amphotericin B thay đổi tùy theo các chế phẩm dùng. Liều thông thường của amphotericin B phức hợp với cholesteryl sulfat hoặc amphotericin B phức hợp lipid cho nồng độ amphotericin B trong huyết thanh thấp hơn và thể tích phân bố lớn hơn so với chế phẩm amphotericin B dạng thông thường. Với liều như nhau, nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi dùng amphotericin B dạng liposom thường cao hơn và thể tích phân bố thấp hơn so với khi dùng amphotericin B dạng thông thường. Ý nghĩa lâm sàng của sự khác nhau về dược động học giữa các chế phẩm amphotericin B chưa được làm rõ.

Amphotericin B hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa, do vậy

thuốc phải được tiêm truyền tĩnh mạch để điều trị các nhiễm nấm toàn thân và chỉ dùng đường uống để điều trị tại chỗ (nhiễm nấm đường tiêu hóa và niêm mạc miệng). Khi tiêm truyền tĩnh mạch amphotericin B dạng keo với chế độ liều thông thường tăng dần, nồng độ đỉnh trong huyết tương thu được là từ 0,5 tới 4 microgam/ml. Với liều duy trì hàng ngày là 400 - 600 microgam/kg thể trọng, nồng độ thuốc trong huyết tương trung bình là 0,5 microgam/ml. Amphotericin B liên kết với protein huyết tương ở mức độ cao, tới 90%. Thuốc phân bố rộng rãi trong cơ thể, thể tích phân bố được ghi nhận khoảng 4 lít/kg với amphotericin B dạng thông thường và 3,8 - 4,1 lít/kg với amphotericin B cholesteryl sulfat.

Amphotericin B phân bố vào dịch màng phổi, dịch màng bụng, dịch màng tim. Sau khi dùng amphotericin B dạng thông thường theo đường tiêm, nồng độ thuốc trong dịch màng phổi bị viêm, màng bụng, hoạt dịch và thủy dịch đạt khoảng 60% nồng độ thuốc trong huyết tương. Thuốc ít thấm vào dịch thủy tinh. Thuốc qua được nhau thai và đạt được nồng độ thấp trong nước ối. Chỉ một lượng nhỏ thuốc (dưới 2,5% nồng độ trong huyết tương) vào được dịch não tủy. Để đạt được nồng độ kìm nấm trong dịch não tủy, phải dùng thuốc theo đường tiêm nội tủy. Ở bệnh nhân bị viêm màng não, tiêm nội tủy 0,2 - 0,3 mg amphotericin B dạng thông thường tạo ra nồng độ thuốc tối đa trong dịch não tủy là 0,5 - 0,8 microgam/ml.

Nửa đời của thuốc trong huyết tương ban đầu khoảng 24 giờ. Sau 24 giờ đầu tiên, tốc độ thải trừ giảm dần và nửa đời thải trừ cuối cùng có thể tới 15 ngày.

Amphotericin B dạng thông thường bài tiết rất chậm qua thận, 2 - 5% liều dùng bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Sau khi ngừng điều trị, vẫn có thể tìm thấy thuốc trong nước tiểu sau ít nhất 4 - 8 tuần. Sau một liều đơn amphotericin B dạng thông thường, lượng thuốc tích lũy trong nước tiểu sau 7 ngày xấp xỉ 40% lượng thuốc đã được truyền. Không loại được amphotericin B ra khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu.

Amphotericin B cholesteryl sulfat có nửa đời phân bố khoảng 3,5 phút và nửa đời thải trừ khoảng 27,5 - 28,2 giờ.

Amphotericin B dạng liposom hoặc phức hợp với lipid làm tăng hoạt tính chống nấm và làm giảm độc tính của thuốc.

Chỉ định

Amphotericin B dạng thông thường truyền tĩnh mạch là thuốc được lựa chọn hàng đầu để điều trị nhiễm nấm toàn thân nặng, tiến triển, đe dọa tính mạng do các chủng nấm nhạy cảm với thuốc (*Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Mucor*, *Paracoccidioides*, *Sporotrichum* và *Zygomycose*), đặc biệt là để điều trị trong giai đoạn tấn công cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch, phụ nữ mang thai, hoặc có nhiễm nấm TKTW.

Điều trị nấm theo kinh nghiệm cho bệnh nhân sốt giảm bạch cầu; hoặc dự phòng nhiễm nấm ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch (ví dụ: bệnh nhân ung thư, ghép tủy hoặc ghép nội tạng đặc).

Không nên dùng amphotericin B dạng thông thường trong điều trị nấm không xâm lấn (ví dụ: nhiễm *Candida* miệng, âm đạo, thực quản...) ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch có số lượng bạch cầu bình thường.

Khi cần, amphotericin B dạng thông thường có thể dùng theo đường tiêm vào ống sống để điều trị nhiễm nấm TKTW (đơn độc hoặc kết hợp với đường toàn thân); tưới rửa bàng quang để điều trị viêm bàng quang do *Candida*; dùng tiêm vào trong màng bụng để điều trị viêm màng bụng do nấm, đưa vào phế quản hoặc khí dung để điều trị hoặc dự phòng nhiễm nấm phổi.

Amphotericin B được sử dụng trong điều trị nhiễm một số động vật đơn bào bao gồm bệnh *Leishmania* nội tạng và *Leishmania* da - niêm

mạc; bệnh viêm não - màng não amip tiên phát do *Naegleria fowleri*. Amphotericin B được dùng để điều trị tại chỗ nhiễm nấm *Candida* nông. Thuốc được dùng đường uống để điều trị nhiễm *Candida* đường ruột, đôi khi được sử dụng trong phác đồ khử nhiễm chọn lọc đường tiêu hóa (để ngăn ngừa nhiễm khuẩn bệnh viện) ở bệnh nhân có nguy cơ cao như bệnh nhân hồi sức tích cực.

Các chế phẩm lipid của amphotericin B (bao gồm amphotericin B phức hợp với cholesteryl sulfat, phức hợp với lipid và dạng liposom) cho thấy dung nạp tốt hơn (ít phản ứng truyền cấp tính, ít tác dụng có hại với huyết học và thận hơn); và có hiệu quả tương đương với amphotericin B dạng thông thường. Các chế phẩm này chỉ nên dùng cho những người bệnh đã điều trị bằng amphotericin B thông thường bị thất bại, hoặc những người bệnh không thể dùng amphotericin B dạng thông thường do gây độc cho thận và gây suy thận.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với amphotericin B.

Thận trọng

Phản ứng phản vệ có thể xảy ra với bất cứ chế phẩm amphotericin B nào (tần suất hiếm), do vậy nên sử dụng một liều thử trước khi bắt đầu truyền thuốc và phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ trong khoảng 30 phút sau khi dùng liều thử. Ở những bệnh nhân gặp ADR cấp tính của thuốc, nhưng vẫn cần dùng amphotericin B, nên điều trị dự phòng với các thuốc hạ sốt và hydrocortison.

Cần giám sát chức năng thận, gan, điện giải, huyết học. Phải kiểm tra chức năng thận ít nhất 2 - 3 lần/tuần; chức năng gan và huyết học mỗi tuần 1 - 2 lần trong thời gian điều trị ban đầu. Vì thuốc có nguy cơ gây độc cho thận nên phải thận trọng khi dùng amphotericin B thông thường cho người có chức năng thận suy giảm. Phải giám sát chặt chẽ khi dùng phối hợp bất cứ một chế phẩm amphotericin B nào với một thuốc có tiềm năng gây độc cho thận. Nếu ure huyết hoặc creatinin huyết tăng đáng kể, nên ngừng amphotericin B hoặc giảm liều hoặc chuyển sang dạng amphotericin B phức hợp lipid cho tới khi chức năng thận hồi phục. Ngừng điều trị nếu có bất thường chức năng gan.

Tránh truyền nhanh dưới 60 phút vì dễ gây sốc, loạn nhịp tim.

Truyền amphotericin B cách xa truyền bạch cầu trung tính ít nhất 6 giờ. Truyền xong amphotericin B ít nhất 2 giờ trước khi truyền bạch cầu.

Hết sức thận trọng để không nhầm lẫn chế độ liều của các chế phẩm amphotericin B khác nhau, đặc biệt là giữa loại thông thường với loại phức hợp lipid dùng đường tiêm truyền.

Thời kỳ mang thai

Chưa ghi nhận trường hợp sử dụng amphotericin B nào có liên quan tới dị tật bẩm sinh. Amphotericin B tiêm tĩnh mạch được lựa chọn để điều trị nhiễm nấm toàn thân nghiêm trọng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu được ghi nhận về việc sử dụng amphotericin B cho phụ nữ cho con bú. Thuốc có bài tiết vào sữa, tuy nhiên nguy cơ đối với trẻ bú mẹ chưa được xác định.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Tim mạch: tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, phù ngoại vi, phù, hạ huyết áp, đau ngực, viêm tĩnh mạch khu trú, rung nhĩ, nhịp tim chậm, bệnh van tim.

TKTW: ớn lạnh, mắt ngù, đau đầu, đau, lo âu, lẫn lộn, chóng mặt.

Da: ban da, mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: giảm kali huyết, giảm maggesi huyết, tăng glucose huyết, giảm calci huyết, giảm natri huyết, tăng thể tích tuần hoàn.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, táo bón, chán ăn.

Tiết niệu - sinh dục: độc tính với thận, đá máu, tăng creatinin huyết thanh, tăng BUN.

Máu và u bứu: thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: tăng phosphatase kiềm, tăng bilirubin huyết, tăng ALT và AST huyết thanh.

Quá mẫn: phản ứng truyền.

Nhiễm trùng: nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng khác.

Thần kinh - cơ và xương: yếu, đau lưng.

Hô hấp: khó thở, bệnh phổi, ho, ho ra máu, tràn dịch màng phổi, viêm mũi.

Ít gặp

Thận: tổn thương thận vĩnh viễn, đặc biệt ở người bệnh có liều tích lũy trên 5 g amphotericin B.

Hiếm gặp

Phản ứng chung: phản ứng phản vệ.

Máu: mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa eosin, rối loạn đông máu.

Thính lực: ù tai, mất thính lực, chóng mặt.

Mắt: nhìn mờ, song thị.

Thần kinh: bệnh não trắng (đặc biệt ở người chiếu tia xạ toàn thân).

Thoát mạch có thể gây hoại tử mô. Tiêm thuốc vào tủy sống có thể gây kích thích màng não, bệnh thần kinh kèm đau, giảm thị lực và bí đái.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để giảm phản ứng sốt có thể sử dụng thuốc hạ nhiệt và thuốc kháng histamin trước khi truyền tĩnh mạch dạng amphotericin B thông thường. Tiêm tĩnh mạch hydrocortison trước hoặc trong khi truyền amphotericin B có thể làm giảm phản ứng sốt, tuy nhiên không nên dùng corticoid rộng rãi cho mọi bệnh nhân sử dụng amphotericin B và dùng với liều thấp nhất khi cần. Chỉ nên sử dụng thuốc hạ nhiệt và corticoid dự phòng cho bệnh nhân đã từng gặp ADR cấp tính trước đó, mà vẫn tiếp tục cần dùng amphotericin B. Pethidin tiêm tĩnh mạch có thể dùng để điều trị run lạnh do amphotericin B gây ra. Có thể cần dùng cả thuốc chống nôn. Cần điều trị giảm kali và giảm maggesi huyết, có thể sử dụng spironolacton. Bù đủ nước và bổ sung natri có thể làm giảm mức độ suy thận. Nếu bệnh nhân không dung nạp amphotericin B dạng thông thường, có thể thay thế bằng phức hợp amphotericin B lipid. Cho thêm heparin vào chế phẩm amphotericin B thông thường để làm giảm tần suất viêm tĩnh mạch do thuốc.

Amphotericin B có thể gây thiếu máu do ức chế sản sinh erythropoietin. Ngừng thuốc có thể hồi phục. Nếu bệnh nhân bị thiếu máu nặng và không thể ngừng điều trị amphotericin B, cần truyền máu hoặc sử dụng erythropoietin tái tổ hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Trước khi dùng phải đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất. Nhằm lẫn giữa các dạng bào chế có thể gây quá liều và dẫn tới tử vong.

Hoàn nguyên và cách dùng

Amphotericin thông thường (*deoxycholat natri*) được dùng tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc cũng được tiêm trong khớp, trong màng phổi, trong ống tủy sống, nhò mũi, khí dung hoặc tưới rửa bàng quang.

Thêm 10 ml nước vô khuẩn pha tiêm vào lọ bột chứa 50 mg amphotericin B thông thường, lắc ngay để được dịch keo trong và có nồng độ 5 mg/ml. Pha loãng tiếp với 500 ml dung dịch tiêm dextrose 5%, pH > 4,2 để có nồng độ 0,1 mg/ml. Không được truyền nếu có hiện tượng kết tủa. Có thể dùng màng lọc khi truyền với điều kiện lỗ trên màng lọc có đường kính không dưới 1 micromét. Truyền ngay sau khi pha loãng. Cần truyền chậm trong khoảng 2 - 6 giờ tùy thuộc vào liều dùng.

Phức hợp amphotericin B cholesteryl sulfat (Amphotec): Phức hợp amphotericin B cholesteryl sulfat được dùng đường truyền tĩnh mạch. Cho 10 ml hoặc 20 ml nước vô khuẩn pha tiêm vào lọ chứa bột đông khô chứa 50 mg hoặc 100 mg chế phẩm tương ứng để có nồng độ 5 mg/ml. Lắc nhẹ lọ để hòa tan bột, sau đó pha loãng bằng dung dịch tiêm dextrose 5% để có nồng độ cuối cùng khoảng 0,6 mg/ml. Bột đông khô không được hoàn nguyên bằng các dung dịch chứa natri clorid hoặc dextrose. Thuốc sau khi đã hoàn nguyên không được pha lẫn với bất cứ một thuốc nào chứa natri clorid hoặc các chất điện giải. Không được lọc phức hợp amphotericin B cholesteryl sulfat trước khi truyền, phải dùng bộ dây truyền riêng. Nếu dùng đường truyền đang có sẵn thì phải tráng sạch dây truyền bằng dung dịch dextrose 5% trước khi truyền chế phẩm này.

Phức hợp amphotericin B lipid (Abelcet): Phức hợp amphotericin B lipid được truyền tĩnh mạch, ngoài ra cũng có thể dùng đường nhỏ mũi hoặc khí dung. Phải pha loãng hỗn dịch với dung dịch tiêm dextrose 5% để có nồng độ 1 mg/ml; nồng độ 2 mg/ml có thể thích hợp với trẻ em và người mắc bệnh tim mạch. Không được dùng dung dịch có natri clorid hoặc chứa các chất kim khuẩn để pha loãng và cũng không được pha lẫn với các thuốc khác hoặc các chất điện giải. Trước khi hoàn nguyên, lọ chứa 5 mg/ml phải lắc nhẹ cho tới khi hết cặn màu vàng ở đáy lọ. Rút lượng thuốc cần dùng vào xylanh, sau đó thay kim tiêm thông thường bằng kim tiêm có màng lọc 5 micromét để bơm thuốc vào dung dịch dextrose 5%. Cần truyền thuốc bằng dây truyền riêng không có màng lọc. Nếu sử dụng đường truyền có sẵn thì phải tráng sạch dây truyền bằng dung dịch dextrose 5% trước khi truyền chế phẩm. Trước khi truyền phải lắc lọ dịch đã pha loãng để thuốc được trộn đều, cứ 2 giờ lại phải lắc lọ thuốc nếu truyền kéo dài hơn 2 giờ. Truyền phức hợp amphotericin B lipid pha loãng với tốc độ 2,5 mg/kg/giờ.

Amphotericin B dạng liposom (Ambisome): Amphotericin B dạng liposom được dùng truyền tĩnh mạch, ngoài ra cũng có thể dùng đường nhỏ mũi hoặc khí dung. Cho 12 ml nước vô khuẩn pha tiêm vào lọ bột amphotericin B dạng liposom 50 mg để có nồng độ 4 mg/ml. Không được dùng các dung dịch có natri clorid hoặc có chứa chất kim khuẩn để hoàn nguyên. Dịch hoàn nguyên được bơm qua một màng lọc do nhà sản xuất cung cấp, vào dung dịch tiêm dextrose 5% để được nồng độ 1 - 2 mg/ml. Các nồng độ thấp hơn (0,2 - 0,5 mg/ml) có thể thích hợp với trẻ nhỏ. Amphotericin B dạng liposom có thể truyền bằng dây truyền có màng lọc nếu đường kính trung bình của lỗ lọc không dưới 1 micromét. Có thể truyền qua đường truyền có sẵn với điều kiện là phải tráng sạch dây truyền bằng dung dịch tiêm dextrose 5%. Cần truyền thuốc trong khoảng 2 giờ.

Liều lượng

Phụ thuộc vào các chế phẩm.

Amphotericin B thông thường: Liều lượng thay đổi tùy theo mức độ dung nạp thuốc và tình trạng lâm sàng của người bệnh (vị trí, mức độ nhiễm nấm nặng, loại nấm và tình trạng tim mạch, chức năng thận). Nhà sản xuất khuyến cáo trong bất cứ trường hợp nào tổng liều hàng ngày không được vượt quá 1,5 mg/kg.

Trước khi truyền phải tiêm một liều thử: 1 mg trong 20 ml dung dịch tiêm dextrose 5%, tiêm tĩnh mạch trong 20 - 30 phút và phải giám sát chặt chẽ người bệnh (tần số mạch và thở, nhiệt độ, huyết áp) cách 30 phút một lần, trong 2 - 4 giờ. Nếu người bệnh có chức năng tim - thận tốt, dung nạp được liều thử, nhà sản xuất khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều 0,25 mg/kg/ngày (hoặc 0,3 mg/kg/ngày ở bệnh nhân nhiễm nấm nặng, tiến triển nhanh), truyền 1 lần mỗi ngày. Ở bệnh nhân có chức năng tim - thận không tốt hoặc người có phản ứng mạnh với liều thử, nhà sản xuất khuyến cáo bắt đầu với liều hàng ngày thấp hơn (5 - 10 mg). Tùy theo tình trạng tim - thận

của người bệnh, có thể tăng dần liều hàng ngày 5 - 10 mg cho tới liều hàng ngày cuối cùng là 0,5 - 0,7 mg/kg.

Hiện chưa xác định được chế độ liều tối ưu cho amphotericin B dạng thông thường đối với từng loại nấm (bao gồm tổng liều và thời gian dùng thuốc). Nhà sản xuất khuyến cáo liều tối đa của amphotericin B dạng thông thường là 1 mg/kg mỗi ngày hoặc 1,5 mg/kg cách ngày. Khi chuyển chế độ liều truyền tĩnh mạch hàng ngày sang chế độ truyền cách ngày một lần, cần tăng dần liều cách 2 ngày 1 lần, cho tới khi liều gấp đôi liều hàng ngày trước đó. Nếu dùng thuốc lâu hơn 1 tuần và bắt đầu điều trị lại, cần sử dụng liều khởi đầu thông thường 0,25 mg/kg/ngày, rồi tăng dần sau đó. Điều trị nhiễm *Aspergillus* xâm lấn: 0,5 - 1,5 mg/kg/ngày. Để điều trị *Aspergillus* ở bệnh nhân nhiễm HIV, khuyến cáo liều 1 mg/kg/ngày. Thời gian điều trị chưa được xác định rõ, nhưng các thuốc chống nấm được dùng kéo dài ít nhất cho tới khi số lượng tế bào CD₄ tăng tới 200/mm³.

Điều trị nhiễm *Blastomyces*: 0,5 - 1 mg/kg/ngày. Trường hợp nhiễm *Blastomyces* trung bình đến nặng ở phổi hoặc ngoài phổi (không liên quan đến TKTW): Dùng 0,7 - 1 mg/kg/ngày trong 1 - 2 tuần cho tới khi cải thiện, sau đó tiếp tục điều trị bằng itraconazol đường uống.

Điều trị nhiễm *Candida* xâm lấn: 0,5 - 1 mg/kg/ngày. Nếu nhiễm *Candida* máu, cần điều trị cho tới khi cải thiện lâm sàng và cấy máu âm tính 14 ngày. Điều trị *Candida* rải rác mạn tính: 0,5 - 0,7 mg/kg/ngày, trong 1 - 2 tuần, sau đó điều trị tiếp bằng fluconazol.

Điều trị nhiễm *Coccidioides*: 0,5 - 1 mg/kg/ngày. Nhiễm trùng nặng do *Coccidioides* spp. ở bệnh nhân nhiễm HIV: 0,7 - 1 mg/kg/ngày cho tới khi cải thiện lâm sàng, sau đó tiếp tục uống fluconazol hoặc itraconazol.

Amphotericin B dạng thông thường có thể dùng đường tiêm ống sống để điều trị viêm màng não do *Coccidioides* với liều 0,1 - 1,5 mg tiêm hàng ngày hoặc tiêm hàng tuần.

Amphotericin B dạng thông thường có thể dùng theo đường rửa bàng quang để điều trị *Candida* niệu ở nồng độ 50 mg trong 1 000 ml nước cất. Nồng độ thấp hơn (5 - 10 mg/lít) có thể chấp nhận ở các chủng *Candida* nhạy cảm hoặc do lo ngại độc tính.

Đối với nhiễm nấm hệ TKTW (như viêm màng não do *Candida* spp., *Coccidioides* spp., *Cryptococcus neoformans*) amphotericin B thông thường tiêm trong ống sống có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với tiêm truyền tĩnh mạch. Để tiêm trong ống sống, amphotericin B được hoàn nguyên với nước vô khuẩn để tiêm với nồng độ 0,25 mg/ml. Liều khởi đầu thông thường là 0,025 mg (0,1 ml dung dịch hoàn nguyên pha với 10 - 20 ml dịch não tủy bằng cách vừa rút nước não tủy vừa bơm vào), 2 - 3 tuần một lần. Liều tăng dần cho tới khi đạt được liều tối đa mà không gây khó chịu. Liều này thông thường là 0,25 - 1 mg, tuy liều 0,2 - 0,3 mg có thể có hiệu quả đối với một số nhiễm nấm (do *Coccidioides*), nhưng có thể phải dùng tới 1,5 mg. Thường ở người lớn sẽ cần dùng thêm corticosteroid (10 - 15 mg hydrocortison) để giảm đau đầu.

Dự phòng nhiễm nấm thứ phát ở người nhiễm HIV thuộc mọi lứa tuổi sau khi đã được điều trị đầy đủ liệu trình đối với nấm *Coccidioides*, *Histoplasma capsulatum*: 1 mg/kg/tuần; nấm *Cryptococcus* spp.: Ở người lớn và thiếu niên: liều 0,6 - 1 mg/kg/lần, 1 - 3 lần mỗi tuần, trẻ nhỏ và trẻ em: 0,5 - 1 mg/kg/lần, 1 - 3 lần/tuần.

Dự phòng nhiễm nấm ở người bị ung thư hoặc ghép tủy có bạch cầu trung tính giảm: 0,1 mg/kg/ngày.

Điều trị bệnh Leishmania nội tạng và Leishmania da - niêm mạc: Người lớn và trẻ em, liều khởi đầu: 0,25 - 0,5 mg/kg/ngày, sau đó tăng dần cho tới 0,5 - 1 mg/kg/ngày, khi đạt được liều 1 mg/kg/ngày, liều thường cho cách một ngày một lần. Thời gian điều trị phụ thuộc

vào mức độ nặng và đáp ứng với thuốc, nhưng thường là 3 - 12 tuần với tổng liều 1 - 3 g. Leishmania nội tạng ở trẻ em và người lớn: 0,5 - 1 mg/kg/liều, dùng cách ngày 1 lần với 14 - 20 liều. Điều trị viêm màng não do *Naegleria fowleri*: Người lớn và trẻ em 1 mg/kg/ngày. Chưa xác định được thời gian điều trị.

Amphotericin B dạng thông thường có thể dùng đường uống để điều trị *Candida* quanh miệng hoặc đường tiêu hóa. Liều 100 - 200 mg/lần, 4 lần/ngày. Thuốc nên được giữ tại miệng lâu nhất có thể trước khi nuốt.

Phối hợp amphotericin B cholesteryl sulfat (Amphotec):

Trước khi truyền thuốc, cần truyền liều thử 2 mg trong 20 - 30 phút, theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong vòng 30 phút sau đó.

Người lớn và trẻ em (nấm *Aspergillus*): 3 - 4 mg/kg/lần, ngày 1 lần, liều lên tới 6 mg/kg/ngày có thể dùng trong trường hợp nặng. Nấm *Candida* hoặc *Cryptococcus* lan tỏa: 3 - 6 mg/kg/ngày. Bệnh Leishmania nội tạng: 2 mg/kg/lần, ngày 1 lần trong 7 - 10 ngày.

Phối hợp amphotericin B lipid (Abelcet): Trước khi truyền thuốc, cần truyền liều thử 1 mg trong 15 phút, theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong 30 phút sau đó. Người lớn và trẻ em 5 mg/kg/ngày. Thời gian trung bình điều trị nấm *Aspergillus* là 25 ngày. Người nhiễm HIV bị viêm màng não do *Cryptococcus* 5 mg/kg/lần, ngày 1 lần trong 6 tuần, tiếp theo 12 tuần uống fluconazol. Bệnh Leishmania nội tạng: 1 - 3 mg/kg/lần, ngày 1 lần trong 5 ngày.

Amphotericin B dạng liposom (AmBisome): Người lớn và trẻ em ≥ 1 tháng tuổi (*Aspergillus*, *Candida* hoặc *Cryptococcus*), liều thông thường 5 mg/kg/lần, ngày 1 lần. Thời gian điều trị 15 - 29 ngày, thời gian điều trị trung bình 5 - 7 ngày. Viêm màng não do *Cryptococcus* ở người nhiễm HIV: 6 mg/kg/lần, ngày 1 lần. Điều trị theo kinh nghiệm khi nghi ngờ có nhiễm nấm ở người bệnh có sốt và giảm bạch cầu trung tính: 3 mg/kg/lần, ngày 1 lần. Thời gian điều trị trung bình khoảng 10,8 ngày. Có thể ngừng điều trị nếu sau 2 tuần không phát hiện được tổn thương rõ ràng (âm sàng, X-quang phổi, CT các cơ quan ổ bụng). Bệnh Leishmania nội tạng ở người lớn và trẻ em ≥ 1 tuổi đáp ứng miễn dịch tốt: 3 mg/kg/lần, ngày 1 lần vào các ngày 1 và 5 và các ngày 14 và 21. Một liệu trình thứ hai có thể có ích nếu nhiễm nấm chưa hết sau đợt điều trị duy nhất. Người suy giảm miễn dịch: 4 mg/kg/lần, ngày 1 lần vào các ngày 1 và 5 và các ngày 10, 17, 24, 31 và 38. Tuy vậy, nếu bệnh Leishmania không hoàn toàn dứt điểm hoặc tái phát lại, có thể tham khảo ý kiến chuyên gia để điều trị thêm.

Tương tác thuốc

Thuốc gây độc thận (aminoglycosid, capreomycin, colistin, cisplatin, cyclosporin, methoxyfluran, pentamidin, polymyxin B, vancomycin) phải tránh dùng đồng thời với amphotericin B. Amphotericin B làm giảm kali huyết, dùng đồng thời với glycosid trợ tim sẽ làm tăng độc trên tim; amphotericin B cũng làm tăng tác dụng giãn cơ của các thuốc giãn cơ (tubocurarin).

Thuốc chống nấm: Flucytosin và amphotericin B có tác dụng hiệp đồng ức chế một số nấm, nhưng có thể làm tăng độc tính của flucytosin do tăng hấp thụ tại chỗ của tế bào và/hoặc làm giảm bài tiết thuốc qua thận. Nếu dùng đồng thời 2 thuốc đó ở người nhiễm HIV, phải đo nồng độ flucytosin huyết thanh và đếm tế bào máu. Ngoài ra, liều khởi đầu flucytosin phải thấp (75 - 100 mg/kg/ngày), và điều chỉnh liều về sau dựa theo nồng độ trong huyết thanh của flucytosin. Imidazol và triazol về lý thuyết có tác dụng đối kháng với amphotericin B khi dùng đồng thời, tuy nhiên chưa rõ *in vivo* có đối kháng không. Phải thận trọng khi dùng đồng thời, nhất là ở người bị suy giảm miễn dịch.

Quinolon: Norfloxacin có thể làm tăng tác dụng chống nấm của amphotericin B. Tuy nhiên cần phải nghiên cứu thêm.

Rifabutin: *In vitro*, rifabutin không có tác dụng chống nấm

Aspergillus hoặc *Fusarium* nhưng khi phối hợp với amphotericin B, có tác dụng chống nấm rõ rệt.

Zidovudin: Dùng phối hợp 2 thuốc này trên chó trong 30 ngày thấy tăng độc tính đối với tủy và thận. Tuy chưa rõ trên người, khi phối hợp 2 thuốc này phải thận trọng, giám sát chặt chẽ chức năng thận và huyết học.

Thuốc chống ung thư (như meclorethamin) có thể làm tăng độc tính cho thận, co thắt phế quản và hạ huyết áp ở người bệnh dùng đồng thời với amphotericin B.

Corticosteroid có thể làm tăng mất kali trong cơ thể khi dùng phối hợp với amphotericin B thông thường; tác dụng ức chế miễn dịch của corticosteroid có thể làm nặng thêm tình trạng nhiễm nấm nặng nên không được phối hợp, trừ khi cần thiết để điều trị các ADR của amphotericin B. Nếu phải phối hợp corticosteroid với bất cứ chế phẩm nào của amphotericin B, phải theo dõi sát chức năng tim và điện giải huyết thanh.

Truyền bạch cầu: Phản ứng phổi (khó thở cấp, thở gấp, giảm oxy máu, ho ra máu và thâm nhiễm tổ chức kẽ lan tỏa) đã được báo cáo khi dùng amphotericin B trong vòng 4 giờ đầu sau khi truyền bạch cầu, đặc biệt ở người nhiễm khuẩn huyết vi khuẩn Gram âm.

Tương kỵ

Không hoàn nguyên bột đông khô với dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Dung dịch đã hoàn nguyên phải pha loãng với dung dịch tiêm dextrose 5%; không được pha với dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, các dung dịch có chứa điện giải, chất kim khuẩn. Không pha lẫn với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều amphotericin B thông thường có thể gây ngừng tim, ngừng hô hấp. Một số trẻ em dùng quá liều thường có những tai biến về tim mạch như hạ huyết áp, nhịp tim chậm và ngừng tim.

Xử trí: Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh để ngừng thuốc, điều trị hỗ trợ triệu chứng. Không loại bỏ amphotericin B bằng thẩm tách máu được. Tình trạng bệnh nhân phải ổn định, bao gồm cả điều chỉnh điện giải huyết thanh trước khi cho điều trị lại.

Cập nhật lần cuối: 2016.

AMPICILIN

Tên chung quốc tế: Ampicillin.

Mã ATC: J01CA01, S01AA19.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam, phân nhóm penicilin A.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang chứa ampicilin trihydrat tương đương 250 mg hoặc 500 mg ampicilin.

Hỗn dịch uống chứa ampicilin trihydrat tương đương 125 mg ampicilin/5 ml hoặc 250 mg ampicilin/5 ml, lọ 100 ml.

Lọ bột pha tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền chứa ampicilin natri tương đương với 125 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g, 10 g ampicilin.

Dược lực học

Tương tự penicilin, ampicilin tác động vào quá trình nhân lên của vi khuẩn, ức chế sự tổng hợp peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn.

Phổ kháng khuẩn

Ampicilin là một kháng sinh aminopenicillin phổ rộng có tác dụng trên các cầu khuẩn Gram dương (*Streptococcus*, *Pneumococcus* và *Staphylococcus* không sinh penicilinase) và Gram âm (*Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* và *N. meningitidis*). Tuy nhiên, hiệu quả trên *Streptococcus beta tan* huyết và *Pneumococcus*,